

CW

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

## ⑪ 公開特許公報 (A)

昭63-10717

⑤ Int.CI.

A 61 K 9/10  
9/06

識別記号

307

庁内整理番号

A-6742-4C  
D-6742-4C

⑬ 公開 昭和63年(1988)1月18日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全17頁)

④ 発明の名称

難溶性薬物含有マイクロエマルション製剤

② 特願 昭61-218825

② 出願 昭61(1986)9月17日

優先権主張

③ 昭61(1986)3月7日 ③ 日本 (JP) ③ 特願 昭61-50219

④ 発明者

太田 陽一 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

④ 発明者

鈴木 喬 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

④ 発明者

八木 栄一郎 神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

④ 出願人

株式会社資生堂 東京都中央区銀座7丁目5番5号

## 明細書

## 1. 発明の名称

難溶性薬物含有マイクロエマルション製剤

## 2. 特許請求の範囲

難溶性薬物、I.O.B.が0.22~0.85の油分、I.O.B.が0~0.20の油分、親水性界面活性剤および水を含むことを特徴とする難溶性薬物含有マイクロエマルション製剤。

## 3. 発明の詳細な説明

## (産業上の利用分野)

本発明は、安定性及び経皮吸収性に優れた難溶性薬物含有マイクロエマルション製剤に関するものである。本発明における難溶性薬物とは、水に難溶の薬物を意味し、以下の記載においても同様である。

## (従来の技術)

本発明における難溶性薬物とは、前記の通り、水に難溶な薬物を意味し、多数の薬物がこれに属する。これらの難溶性薬物は、一般的に油溶性のも

のが多く、これらを製剤化するためには、通常難溶基剤、有機溶剤を含有した液剤、乳剤基剤等が従来から多く用いられてきた。

軟膏基剤としては、ワセリン、パラフィン、プラスチベース等の油溶性基剤やマクロゴール、F.A.P.G.等の親水性基剤があり、これらに難溶性薬物を混和して用いられる。しかしながら、軟膏基剤は塗布面がべたつき、しかも塗布面における薬物の経皮吸収性は必ずしも充分とはいえない。さらに、軟膏基剤は、塗布面にいつまでも留まるため衣服等により除去され易く、製剤中の薬物が患部に充分に達しない欠点があった。

また、一般に難溶性薬物は、エタノール、メチルエチルケトン、アセトン等の有機溶剤に溶解するため、これらの有機溶剤を溶媒として配合した液剤も従来から用いられてきた。しかしながら、これらの製剤は、溶剤が揮発しやすいため、塗布面に薬剤の結晶が折出しやすく、経皮吸収性は必ずしも充分とはいえない。さらに、これらの液剤では、有機溶剤による一過性の刺激があり、塗布面

が赤くなるという欠点があった。

さらに、難溶性薬物を乳剤基剤に混和した製剤も用いられてきた。これらの製剤は、前記軟膏や液剤に較べて、使用性や刺激性に関しては改善されているものの、安定性や経皮吸収性に関してはまだ不充分であった。

(発明が解決しようとする問題)

これは、乳剤基剤では、特公昭60-33366号公報、特公昭57-8085号公報、特公昭56-30327号公報、特開昭57-209213号公報、特開昭55-62008号公報、特開昭54-119024号公報にみられるように、薬物を極性の高い油分に溶解させて、これを乳化しなければならない。一般に、極性の高い油分を乳化して安定な乳剤基剤を得ることは、極めて難しいことであった。さらに、望ましくは、薬物の基剤からの放出性を増すために、薬物の油相に対する濃度(飽和溶解度以上では過飽和比)を高めれば高めるほどよいが、こうすると基剤中で薬物の結晶が折出しやすくなるため、乳剤基剤の安定性が悪くなる傾向にあった。すなわち、経皮吸収

性を高めるためには、油相に薬物を飽和溶解度あるいは飽和溶解度以上に配合して乳化することが望まれるが、従来の乳化基剤では安定性が悪くなってしまうという欠点があった。

そこで、本発明者らは、安定性及び経皮吸収性に優れた難溶性薬物含有エマルション製剤を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、難溶性薬物を油相に対して、室温で飽和溶解度あるいは飽和溶解度以上まで配合しても、著しく安定なエマルション製剤を見出した。この製剤は、難溶性薬物をある特定の条件下に乳化することにより、乳化粒子径が著しく細かいマイクロエマルションが得られたことから見いだしたものであり、しかも驚くべきことに、このマイクロエマルション製剤は著しく安定なものであり、長期的な安定性試験に十分耐えるものであった。さらに、このマイクロエマルション製剤は、従来の乳剤基剤に難溶性薬物を配合したものよりも、著しく高い経皮吸収性を示した。

(問題点を解決するための手段及びその作用)

すなわち、本発明に従えば、難溶性薬物、I.O.B.

が0.22~0.85の油分、I.O.B.が0~0.20の油分、親水性界面活性剤および水を含んで成る難溶性薬物含有マイクロエマルション製剤が提供される。本発明のマイクロエマルション製剤に配合して経皮吸収が促進され、効果の発現が増大する難溶性薬物としては、例えば次のものが挙げられる。

① ステロイド系消炎剤：例えばヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、醋酸ヒドロコルチゾン、醋酸プロピオン酸ヒドロコルチゾン、ブレドニゾロン、メチルブレドニゾロン、酢酸メチルブレドニゾロン、吉草酸酢酸ブレドニゾロン、デキサメタゾン、フルオロメトロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、吉草酸ベタメタゾン、醋酸ベタメタゾン、プロピオン酸ベタメタゾン、トリアムシノロニアセトニド、フルドロキシコルチド、醋酸クロベタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プロピオン酸クロベタゾール、ハルシノニド、アムシノニド、フルオシノロニアセトニド、フルオシノニド、デスオキシメタゾン、酢酸デキサメタゾン、ビバル酸フルメタゾン、吉草酸ジフルコル

ドロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、フルドロコルチゾンアセテート、バラメタゾン、フルメタゾン、ダイクロリゾンなど

② 鎮痛消炎剤：アセトアミノフェン、アスピリン、サリチル酸、サリチル酸メチル、サリチル酸コリン、サリチル酸グリコール、 $\alpha$ -メントール、カンファー、メフェナム酸、フルフェナム酸、インドメタシン、ジクロフェナック、アルクロフェナック、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ブランプロフェン、フェノプロフェン、サリンダック、フェンブフェン、クリグナク、フルルビプロフェン、インドプロフェン、ブチジン酸、フェンチアザック、トルメチン、チアプロフェン酸、ベンザグック、ブフェキサマック、ピロキシカム、フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、クロフェン、ベンタゾシン、メペリゾール、グリチルリチン、グリチルレチン酸、アズレン、イブフェナック、イブプロフェンビコノール、ベンジタミン、イソチベンジル、グリチルリチン酸ジカリウム、カンフル、チモール、テシットな

ど

⑤ 抗ヒスタミン剤：ジフェンヒドラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、トリベレナミン、トンジアルミン、マレイン酸クロルフェニラミン、クロルフェニラミン、イソサイベンジルクレミゾール、ジフェニルイミダゾール、ペリアクチン、カルビノキサミン、ジフェニルビラリン、フェンベンズアミン、インサイベンジル、プロメタジン、塩酸プロメタジン、塩酸トンジルアミン、塩酸メトジラジン、サリチル酸ジフェンヒドラミン、タシニン酸ジフェンヒドラミン、塩酸イソチベンジル、塩酸イプロヘプチンなど

⑥ 抗真菌剤：クロトリマゾール、ペンタクロルフェノール、トリクロルフェノールカブロエート、トリブロムフェノールカブロエート、ラウリルトリフェニルホスホニウムプロミド、塩酸ジアンタゾール、バラアセチルアミノフェニルロダン、チメロサール、ウンデシレン酸、ウンデシレン酸亜鉛、デルマシド、バリチオン、ピロールニトロン、シッカニン、ミコナゾール、エコナゾール、イソ

コナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、ビフォナゾール、オキシコナゾール、ケトコナゾール、シクロピロックスオラミン、トルシクリート、ナフティフィン、グリセオフルビン、5-フルオロシトシンなど

⑦ 局所麻酔剤：塩酸ジブカイン、塩酸ビリドキシン、アミノ安息香酸エチル、塩酸プロカイン、塩酸ジメチソキン、塩酸プラモキシン、リドカイン、ベンゾカイン、プロカイン、ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸リドカイン、酢酸ビペロカイン、塩酸プラモオシン、塩酸ヘキソチオカイン、ベンジルアルコール、塩酸テーカイン、塩酸メビバカイン、塩酸アビルカイン、塩酸コカイン、塩酸カタカイン、塩酸プロピトカイン、塩酸ブタニカイン、塩酸オキシブタニカイン、塩酸メブリルブタニカイン、塩酸ビペロカイン、クロロブタノール、塩酸メブリルカイン、塩酸エピロカイン、テーカインなど

⑧ サルファ剤：ホモスルファミン、スルファミン、スルフィソキサゾール、スルフィソキサゾー

ルナトリウム、スルファメトキサゾール、スルファイソミジン、スルファジアジン、スルフィソミジンナトリウム、スルファメトキサゾールナトリウム、スルファモノメトキシン、スルファメタゾール、スルファビリジン、スルファメトキシビリジン、スルファメトキシン、スルファンリアルミド、スルファメトキシビリダジンなど

⑨ 抗生物質：クロラムフェニコール、塩酸デメチルクロルテトラサイクリン、硫酸フラジオマイシン、トリコマイシン、バシトラシン、硫酸コリスチン、コリスチソメタンスルホン酸ナトリウム、ラクトビオエリスロマイシン、セフメタゾール、ベニシリン、セファレキシン、クリングマイシン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、カナマイシン、メトロニダゾール、セファロスボリン、ストレブトマイシン、セファトリジン、アンフォテリシン、クラミシジン、オキシテトラサイクリン、メタサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、リンコマイシン、ナイスクチン、セファロチン、ニトロフラントインなど

⑩ 血行促進剤：ノニル酸ワレニルアミド、ニコチン酸ベンジルエステル、ニコチン酸 $\beta$ -ブロトキシエチルエステル、カブサイシン、ジンゲロン、カンタリスチンキ、イクタモール、カフェイン、タシニン酸、 $\alpha$ -ポルネオール、ニコチン酸トコフェロール、イノシトールヘキサニコチネート、シクランデレート、シンナリジン、トラゾリン、アセチルコリン、ペラバミルなど

⑪ 昆虫忌避剤： $N,N$ -ジエチルアミド、ビスエチレンテトラヒドロフルフラール、ブトキサイド、ジ- $n$ -プロピルイソシンコロネート、ジエチルトルアミドなど

上記薬物は必要に応じて単独または2種以上を併用することができる。また、上記薬物は遊離の状態で使用されるほか、造塩可能なものは酸または塩基の塩の形で、またカルボン酸基を有するものはそのエステルの形で使用することができる。上記の酸としては、有機酸（乳酸、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸など）及び無機酸（塩酸、リン酸、硫酸など）が、また塩基としては、有機

塩基（アンモニア、トリエチルアミンなど）及び無機塩基（水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなど）が挙げられる。さらに、上記エステルとしては、アルキルエステル、アリールエステルなどが挙げられる。

本発明に係るマイクロエマルション製剤における難溶性薬物の配合量は、一般には製剤全体に対して0.0001～30重量%、好ましくは0.05～15重量%である。この配合量は、薬効発現に十分な量であればよく、さらに、薬物の種類、治療目的、患者の年齢、体重、疾病の進行度などに応じて、適宜増減される。但し、薬物の含有量が少なすぎると製剤的には容易であるが、薬理効果が劣るので好ましくなく、逆に多すぎると薬物を溶解させるために油分を多く使用する必要があるため、マイクロエマルション製剤の安定性を保ちにくくなるので好ましくない。

本発明のマイクロエマルション製剤に配合されるI.O.B.が0.22～0.85の油分は、天然から合成のものまで、幅広く選択できるが、例えば、全炭素数

が12～22のアジピン酸ジアルキルエステル、全炭素数が13～23のビメリン酸ジアルキルエステル、全炭素数が14～24のスペリン酸ジアルキルエステル、全炭素数が13～21のアゼライン酸ジアルキルエステル、全炭素数が14～22のセバシン酸ジアルキルエステル及び全炭素数が14～24のフタル酸ジアルキルエステル（但し、アルキル基は直鎖または分岐鎖のいずれでもよい、またジアルキルのアルキル基は同一でも異なっていてもよい）等のカルボン酸ジアルキルエステル、全炭素数が9～15のプロピレングリコール脂肪酸エステル（但し、脂肪酸は直鎖または分岐鎖のいずれでもよい）、全炭素数が15～27のグリセリン脂肪酸エステルまたは全炭素数が21～39のグリセリン脂肪酸トリエステル（但し、脂肪酸は直鎖または分岐鎖のいずれでもよい）、全炭素数が12～18のソルビタン脂肪酸エステル（但し、脂肪酸は直鎖または分岐鎖のいずれでもよい）、全炭素数が23～41のペンタエリスリトール脂肪酸トリエステルまたは全炭素数が29～53のペンタエリスリトール脂肪酸テト

ラエステル（但し、脂肪酸は直鎖または分岐鎖のいずれでもよい）等の多価アルコール脂肪酸エステル、2-オクチルドデカノール、イソステアリン酸、ヒマシ油、 $\beta$ -フェネチルアルコール、クロタミトン、クエン酸トリエチル、ベンジルアルコールなどであり、これらは単独または任意の混合物として使用することができる。

これらのI.O.B.が0.22～0.85の油分はマイクロエマルション製剤中に0.5～60重量%、好ましくは1～40重量%の割合で配合される。これらの油分量が少なすぎると難溶性薬物が折出してしまうので好ましくなく、逆に多すぎると油相の極性が高くなり安定なマイクロエマルション製剤をつくることができないので好ましくない。

本発明のマイクロエマルション製剤に配合されるI.O.B.が0～0.2の油分としては、例えばオリーブ油、大豆油、ナタネ油、ヤシ油、牛脂などのトリグリセリド、オレイルオレート、イソブロビルミリステートなどの合成エステル油、流動パラフィン、スクワラン、シリコン油などがあげられ、

これらは単独または任意の混合物として使用することができる。なお、これらの油分は分子量が約200以上であるのが好ましく、また取り扱い上からは常温で液状のものが好ましい。

これらのI.O.B.が0～0.2の油分のマイクロエマルション製剤中における配合量は、前記難溶性薬物およびI.O.B.が0.22～0.85の油分の合計量に対して、1／200倍量～100倍量、好ましくは1／100倍量～10倍量配合される。これらの油分の配合量が少なすぎると生成したマイクロエマルション製剤が不安定になる傾向にあるので好ましくなく、逆に多過ぎると難溶性薬物の溶解性が悪くなる傾向があるので好ましくない。

本発明のマイクロエマルション製剤に配合される親水性界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロ

ビレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などのポリオキシアルキレン系のものやグリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、シュガーエステルなどのHLBが10以上の親水性非イオン界面活性剤、あるいはアルキル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、N-アシルアミノ酸、N-アシルアミノ酸塩、N-アシルメチルクワリン塩、アルキルリン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸塩、脂肪酸石鹼などのアニオン界面活性剤、あるいはカゼイン、サボニン、リン脂質、糖ペプチド、アルギン酸、大豆蛋白質などの天然物由来の親水性界面活性剤などが用いられる。

本発明のマイクロエマルション製剤中の親水性界面活性剤の配合量は通常0.1～25重量%の範囲で、特に0.5～15重量%が望ましい。これらの親水性界面活性剤の配合量が少なすぎると、安定なマイクロエマルション製剤ができないため好ましくなく、逆に多すぎると、べたつきが増して使用性が

悪くなるために好ましくない。なお、本発明においては、上記親水性界面活性剤は単独または任意の混合物として使用することができる。

本発明に従ったマイクロエマルション製剤は必須成分として水を配合する。水の配合量には特に限定はないが、好ましくは40～95重量%（乳液の場合）または20～40重量%（クリームの場合）配合する。

本発明に従った難溶性薬物を含有したマイクロエマルション製剤には、上記必須成分に加えて、潤滑剤、油相に混和するような一般油脂、エタノール等の低級アルコール、高分子化合物等の増粘剤などを所望により配合することができる。

本発明のマイクロエマルション製剤に任意的に配合される潤滑剤は、分子内に2個以上の水酸基を有する水溶性多価アルコールを使用するのが好ましい。そのような多価アルコールとしては、具体的にはプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,4-ブチレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、トリグ

リセリン、テトラグリセリン、グルコース、マルトース、マルチトース、蔗糖、フラクトース、キシリトール、ソルビトール、マピット、ソルビット、マルトトリオース、スレイトール、エリスリトール、澱粉分解糖、澱粉分解糖還元アルコールなどをあげることができ、これらの配合量は0.5～50重量%が好ましい。

本発明のマイクロエマルション製剤には皮膚への「ぬれ」をよくしたり、清涼感を与える目的で、エタノール等の低級アルコールを任意的に配合することができる。エタノール等の低級アルコールの配合量は一般には0.5～30重量%程度である。

さらに、本発明に係る難溶性薬物含有マイクロエマルション製剤には、必要により、殺菌剤、等強化剤、緩衝剤、溶解補助剤、吸収促進剤、防腐剤、安定化剤をさらに適宜配合することができる。

本発明に係る難溶性薬物含有マイクロエマルション製剤は、任意の方法で製造することができる。例えば、難溶性薬物をI.O.B.が0.22～0.85の油分

を溶解し、さらにI.O.B.が0～0.2の油分を加えて油相を調製する。一方、水相の方は、例えば潤滑剤に親水性界面活性剤を加えて、必要ならば加温して溶解し、これに水を加えて調製する。次に油相を水相に添加しながら攪拌乳化を行うことにより、難溶性薬物を含有したマイクロエマルション製剤を得ることができる。なお、必要に応じて水の一部を水相成分に添加して、攪拌乳化処理した後に残りの水を攪拌しながら加えることもできる。

本発明の難溶性薬物を含有したマイクロエマルション製剤の乳化にあたっては、通常の攪拌機やホモミキサー（例えば、特殊機化工業社製）でも行なえるが、望ましくはマントンガウリンホモジナイザー（米国マントンガウリン社製Type15H-8TA）のような加圧乳化機、ウルトラソニックホモジナイザー（米国ウルトラソニック社製）のような超音波乳化機、ポリトロン乳化機（スイス国キネマチカ社製Type50/GST）のような高速回転型乳化機等の乳化機で、高速攪拌下で乳化処理を行った

方が、より微細な粒子径のマイクロエマルション製剤を得ることができる。

また、本発明の難溶性薬物を含有したマイクロエマルション製剤は、平均  $1\text{ }\mu\text{m}$  以下、好ましくは  $0.5\text{ }\mu\text{m}$  以下の直径を持つ微細な乳化粒子から成り、経時的な物理的安定性に非常に優れているものである。

本発明に従った難溶性薬物を含有したマイクロエマルションは、例えばクリーム、乳液などの剤形として使用することができる。

#### [実施例]

次に実施例に従って本発明を更に詳しく説明するか、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものでないことはいうまでもない。

なお、以下の例において「%」は特にことわらない限り「重量%」を示す。また、マイクロエマルションの粒子径測定はナイコンブ (NICOMP) モデル 270 (野崎産業社製) を用いた。

#### 実施例 1 乳 液

##### (処 方)

|                   |       |
|-------------------|-------|
| ① 酢酸テキサメタゾン       | 0.05% |
| ② アジピン酸ジイソプロピル    | 3     |
| ③ オリブ油            | 0.5   |
| ④ スクワラン           | 0.3   |
| ⑤ POE (55) ステアレート | 1     |
| ⑥ 水添レシチン          | 0.5   |
| ⑦ プロビレングリコール      | 3     |
| ⑧ グリセリン           | 2     |
| ⑨ エタノール           | 5     |
| ⑩ 防腐剤             | 適量    |
| ⑪ 精製水             | 残余    |

##### (製 法)

成分①を成分②に加えて加温溶解し、40℃まで冷却しながら、これに成分③、④を順次加えて油相を調製した。一方、成分⑦、⑧の混合物に成分③、⑤を加え、加温溶解し、40℃まで冷却しながら、成分⑩、⑪を順次加えて水相を調製した。

次に油相を水相に添加しながら、予備乳化としてホモミキサーを用いて10,000回転で2分間乳化を行い、更にマンガンガウリンホモジナイザーを用

いて200kg/cm<sup>2</sup>で6回処理して粒径  $0.05\text{ }\mu\text{m}$  の目的とするマイクロエマルション乳液を得た。

#### 実施例 2 クリーム

##### (処 方)

|                   |      |
|-------------------|------|
| ① トリアムシノロンアセトニド   | 0.5% |
| ② β-グリチルレチン酸      | 0.2  |
| ③ ヒマシ油            | 30   |
| ④ セバシン酸ジエチル       | 10   |
| ⑤ 流動バラフィン         | 5    |
| ⑥ POE (45) ステアレート | 10   |
| ⑦ ステアリン酸カリウム      | 0.5  |
| ⑧ グリセリン           | 10   |
| ⑨ 1,3-ブチレングリコール   | 5    |
| ⑩ クエン酸緩衝液         | 適量   |
| ⑪ 防腐剤             | 適量   |
| ⑫ 精製水             | 残余   |

##### (製 法)

成分①、②に成分③、④を加えて加温溶解し、35℃まで冷却しながら、これに成分⑤を加えて油相を調製した。一方、成分⑥、⑦の混合物に成分⑩

を加え、加温溶解し、35℃まで冷却しながら、成分⑧、⑨、⑪を加えて水相を調製した。次にウルトラソニックホモジナイザーを用いて10分間乳化して、粒径  $0.5\text{ }\mu\text{m}$  の目的とするマイクロエマルションクリームを得た。

#### 実施例 3 乳 液

##### (処 方)

|                   |     |
|-------------------|-----|
| ① トルシクレート         | 3 % |
| ② ジフェンヒドラミン       | 0.5 |
| ③ フタル酸ジブチル        | 30  |
| ④ オリブ油            | 3   |
| ⑤ 流動バラフィン         | 2   |
| ⑥ デカグリセリンモノオレート   | 7   |
| ⑦ POE (60) 硬化ヒマシ油 | 3   |
| ⑧ プロビレングリコール      | 5   |
| ⑨ グリセリン           | 2   |
| ⑩ エタノール           | 7   |
| ⑪ 防腐剤             | 適量  |
| ⑫ 精製水             | 残余  |

##### (製 法)

成分①を成分③に加えて加温溶解し、40℃まで冷却しながら、これに成分④、⑤、②を順次加えて油相を調製した。一方、成分⑥、⑦の混合物に成分⑧、⑨を加え、加温溶解し、40℃まで冷却しながら、成分⑩、⑪、⑫を順次加えて水相を調製した。次に油相を水相に添加しながら、予備乳化としてホモミキサーを用いて10,000回転で2分間乳化を行い、更にマントンガウリンホモジナイザーを用いて、250kg/cm<sup>2</sup>で8回処理して粒径0.1μmの目的とするマイクロエマルション乳液を得た。

## 実施例4 クリーム

|                   |     |
|-------------------|-----|
| ① ミコナゾール          | 1 % |
| ② グリセリントリカブリレート   | 40  |
| ③ ヒマシ油            | 10  |
| ④ スクワラン           | 5   |
| ⑤ 流動パラフィン         | 7   |
| ⑥ POE (55) ステアレート | 4   |
| ⑦ デカグリセリンモノステアレート | 1   |
| ⑧ 1,3-ブチレングリコール   | 10  |

|                          |      |
|--------------------------|------|
| ⑨ グリセリン                  | 5    |
| ⑩ エタノール                  | 3    |
| ⑪ カーボボール940 (米国グッドリッヂ社製) | 0.2  |
| ⑫ 水酸化ナトリウム               | 0.01 |
| ⑬ 防腐剤                    | 適量   |
| ⑭ 精製水                    | 残余   |

## (製 法)

成分①を成分②、③に加えて加温溶解し、30℃まで冷却しながら、これに成分④、⑤を加えて油相を調製した。一方、成分⑥、⑦の混合物に成分⑧、⑨を加え、加温溶解し、30℃まで冷却しながら、成分⑩、⑪を順次加え、さらにあらかじめ⑫の一部に⑬、⑭を添加して溶かした溶液をそこに加えて水相を調製した。次にポリトロン乳化機を用いて5分間乳化して、粒径0.5 μmの目的とするマイクロエマルションクリームを得た。

## 実施例5 乳 液

## (処 方)

|                        |     |
|------------------------|-----|
| ① メフェナム酸ブチル            | 4 % |
| ② L-メントール              | 1   |
| ③ アジピン酸ジブチル            | 20  |
| ④ β-フェネチルアルコール         | 5   |
| ⑤ イソプロピルミリストート         | 3   |
| ⑥ 流動パラフィン              | 2   |
| ⑦ POE (120) 硬化ヒマシ油     | 5.5 |
| ⑧ DKエスカルS-160N (第一工業製) | 1.5 |
| ⑨ プロピレングリコール           | 12  |
| ⑩ エタノール                | 6   |
| ⑪ 防腐剤                  | 適量  |
| ⑫ 精製水                  | 残余  |

## (製 法)

成分①、②に成分③、④を加えて加温溶解し、35℃まで冷却しながら、これに成分⑤、⑥を加えて油相を調製した。一方、成分⑦に成分⑧、⑨を加え、加温溶解し、35℃まで冷却しながら、成分12の一部(30%)、⑩、⑪、⑫を順次加えて水相を調製した。次に油相を水相に添加しながら、予備乳化としてホモミキサーを用いて10,000回転で2

分間乳化を行い、更にマントンガウリンホモジナイザーを用いて200kg/cm<sup>2</sup>、6回処理し、そこに成分⑬の残部を搅拌しながら加えて、粒径0.2μmの目的とするマイクロエマルション乳液を得た。

## 実施例6 乳 液

|                     |      |
|---------------------|------|
| ① イブプロフェンビコノール      | 3 %  |
| ② プロピレングリコールジカブリレート | 15 % |
| ③ セバシン酸ジブチル         | 4    |
| ④ オレイルオレート          | 1.5  |
| ⑤ スクワラン             | 3.5  |
| ⑥ デカグリセリンモノステアレート   | 7    |
| ⑦ 1,3-ブチレングリコール     | 12   |
| ⑧ 防腐剤               | 適量   |
| ⑨ 精製水               | 残余   |

## (製 法)

成分①に成分②、③を加えて加温溶解し、40℃まで冷却しながら、これに成分④、⑤を順次加えて

油相を調製した。一方、成分⑦に成分⑥を加え加温溶解し、40℃まで冷却しながら、成分⑨、⑩を加えて水相を調製した。次に油相を水相に添加しながら、ウルトラソニックホモジナイザーを用いて10分間乳化して、粒径0.1μmの目的とするマイクロエマルション乳液を得た。

#### 実施例7 乳液

##### (处方)

|                   |     |
|-------------------|-----|
| ① サリチル酸メチル        | 8 % |
| ② ジフェンヒドラミン       | 5   |
| ③ 塩酸プロカイン         | 2   |
| ④ アジピン酸ジイソプロピル    | 23  |
| ⑤ グリセリントリカブリレート   | 10  |
| ⑥ オリブ油            | 2.5 |
| ⑦ 流動パラフィン         | 3.5 |
| ⑧ POE (45) ステアレート | 5   |
| ⑨ 大豆サボニン          | 0.5 |
| ⑩ 1,3-ブチレングリコール   | 10  |
| ⑪ ソルビット (70%)     | 5   |
| ⑫ エタノール           | 8   |

##### ⑬ 防腐剤

適量

##### ⑭ 精製水

残余

##### (製法)

成分①、②、③を成分④、⑤に加えて溶解し、これに成分⑥、⑦を加えて油相を調製した。一方、成分⑩、⑪に成分⑧、⑨を加え、加温溶解し、30℃まで冷却しながら、成分⑫、⑬、⑭を加えて水相を調製した。次に、油相を水相に添加しながらマントンガウリンホモジナイザーを用いて、200kg/cm<sup>2</sup>で10回処理して粒径0.05μmの目的とするマイクロエマルション乳液を得た。

次に、本発明による難溶性薬物を含有したマイクロエマルション製剤の安定化効果と経皮吸収性を従来のものと較べるために、比較例1～6を製造した。

#### (以下余白)

#### 実施例8 乳液

##### (处方)

|                 |      |
|-----------------|------|
| ① クロトリマゾール      | 1 %  |
| ② ジフェンヒドラミン     | 0.5% |
| ③ フタル酸ジブチル      | 15 % |
| ④ オリブ油          | 2.5% |
| ⑤ 流動パラフィン       | 9.5% |
| ⑥ デカグリセリンモノオレート | 5 %  |
| ⑦ グリセリン         | 5 %  |
| ⑧ エタノール         | 5 %  |
| ⑨ 防腐剤           | 適量   |
| ⑩ 精製水           | 残余   |

##### (製法)

上記成分①に成分③を加えて加温溶解し、40℃まで冷却しながら、これに成分②、④及び⑤を順次加えて油相を調製した。一方、成分⑦に成分⑥を加え、加温して溶解し、40℃まで冷却しながら、成分⑩、⑧、⑨を順次加えて水相を調製した。上で調製した油相を水相に添加しながら、予備乳化としてホモミキサーを用いて10,000回転で2分間

乳化を行い、更にマントンガウリンホモジナイザーを用いて300kg/cm<sup>2</sup>で6回処理して粒径0.1μmの目的とするクロトリマゾール含有マイクロエマルション乳液を得た。

#### 実施例9 乳液

##### (处方)

|                   |      |
|-------------------|------|
| ① クロトリマゾール        | 0.5% |
| ② サリチル酸           | 0.2% |
| ③ 2-オクチルドデカノール    | 12 % |
| ④ β-フェネチルアルコール    | 2 %  |
| ⑤ スクワラン           | 5 %  |
| ⑥ イソプロピルミリストート    | 2 %  |
| ⑦ ヘキサグリセリンモノラウレート | 3 %  |
| ⑧ POE (60) 硬化ヒマシ油 | 3 %  |
| ⑨ ポリエチレングリコール 400 | 4 %  |
| ⑩ 1,3-ブチレングリコール   | 2.5% |
| ⑪ エタノール           | 1.5% |
| ⑫ 防腐剤             | 適量   |
| ⑬ 精製水             | 残余   |

##### (製法)

上記成分①に成分③、④を加えて加温溶解し、40℃まで冷却しながら、これに成分⑤、⑥を順次加えて油相を調製した。一方、成分⑦、⑧の混合物に成分⑨、⑩を加え、加温溶解し、40℃まで冷却しながら、成分⑪、⑫、⑬を順次加えて水相を調製した。次に油相を水相に添加しながら、ウルトラソニックホモジナイザーを用いて10分間乳化して、粒径 0.2μm の目的とするクロトリマゾール含有マイクロエマルション乳液を得た。

## 実施例10 乳液

## (处方)

|                   |      |
|-------------------|------|
| ① クロトリマゾール        | 2 %  |
| ② 木槿皮チンキ          | 2 %  |
| ③ ヒマシ油            | 20 % |
| ④ アジピン酸ジイソブチル     | 5 %  |
| ⑤ メチルポリシロキサン      | 2 %  |
| ⑥ 流動バラフィン         | 3 %  |
| ⑦ デカグリセリンモノステアレート | 15 % |
| ⑧ ソルビット(70%)      | 3 %  |
| ⑨ プロピレングリコール      | 5 %  |

|         |     |
|---------|-----|
| ⑩ エタノール | 7 % |
| ⑪ 防腐剤   | 適量  |
| ⑫ 精製水   | 残余  |
| (製法)    |     |

成分①に成分③、④を加えて加温溶解し、40℃まで冷却しながら、これに成分⑤、⑥を順次加えて油相を調製した。一方、成分⑦、⑧の混合物に成分⑨、⑩を加え、加温溶解し、40℃まで冷却しながら、成分⑪、⑫、⑬を順次加えて水相を調製した。次に油相を水相に添加しながら、ボリトロン乳化機を用いて22,000回転で10分間乳化して、粒径 0.5μm の目的とするクロトリマゾール含有マイクロエマルション乳液を得た。

## 実施例11 乳液

## (处方)

|              |      |
|--------------|------|
| ① クロトリマゾール   | 5 %  |
| ② β-グリチルレチン酸 | 0.1% |
| ③ フタル酸ジブチル   | 30 % |
| ④ オレイルオレート   | 2.5% |
| ⑤ 流動バラフィン    | 1.5% |

## ⑥ ペンタコサングリセリン

クロエマルション乳液を得た。

## ⑦ P O E (55) ステアレート

## 実施例12 乳液

## ⑧ レシチン

## (处方)

## ⑨ プロピレングリコール

|                   |      |
|-------------------|------|
| ① クロトリマゾール        | 0.5% |
| ② 塩酸ジブカイン         | 0.3% |
| ③ フタル酸ジブチル        | 4 %  |
| ④ イソステアリン酸        | 1 %  |
| ⑤ イソプロピルミリステート    | 2 %  |
| ⑥ スクワラン           | 2 %  |
| ⑦ デカグリセリンモノステアレート | 1 %  |
| ⑧ サボニン            | 0.5% |
| ⑨ グリセリン           | 15 % |
| ⑩ エタノール           | 5 %  |
| ⑪ 防腐剤             | 適量   |
| ⑫ 精製水             | 残余   |

## (製法)

成分①を成分③に加えて加温溶解し、40℃まで冷却しながら、これに成分④、⑤、⑥を順次加えて油相を調製した。一方、成分⑦、⑧の混合物に成分⑨、⑩を加え、加温溶解し、40℃まで冷却しながら、成分⑪、⑫、⑬を順次加えて水相を調製した。次に油相を水相に添加しながら、予備乳化としてホモミキサーを用いて10,000回転で2分間乳化を行い、更にマントンガウリンホモジナイザーを用いて 250kg/cm<sup>2</sup>で8回処理して粒径 0.2μm の目的とするクロトリマゾール含有マイ

## (处方)

|         |     |
|---------|-----|
| ⑩ エタノール | 7 % |
| ⑪ 防腐剤   | 適量  |
| ⑫ 精製水   | 残余  |
| (製法)    |     |

成分①に成分③、④を加えて加温溶解し、40℃まで冷却しながら、これに成分⑤、⑥を順次加えて油相を調製した。一方、成分⑦に成分⑨、⑩を加え、加温溶解し、40℃まで冷却しながら、成分

⑩の一部(30%)、②、⑩、⑪を順次加えて水相を調製した。次に油相を水相に添加しながら、ポリトロン乳化機を用いて22,000回転で10分間乳化し、更に成分⑩の残部を搅拌しながら加えて、粒径0.3μmの目的とするクロトリマゾール含有マイクロエマルション乳液を得た。

## 実施例13 乳液

## (处方)

|                  |      |
|------------------|------|
| ① クロトリマゾール       | 1.5% |
| ② セバシン酸ジエチル      | 12 % |
| ③ オリブ油           | 2 %  |
| ④ スクワラン          | 6 %  |
| ⑤ ベンタデカグリセリン     |      |
| モノステアレート         | 7 %  |
| ⑥ ジプロピレングリコール    | 7 %  |
| ⑦ 1, 3-ブチレングリコール | 5 %  |
| ⑧ エタノール          | 0.5% |
| ⑨ 防腐剤            | 適量   |
| ⑩ 精製水            | 残余   |

## (製法)

成分①に成分②を加えて加温溶解し、40℃まで冷却しながら、これに成分③、④を順次加えて油相を調製した。一方、成分⑥、⑦の混合物に成分⑤を加え、加温して溶解し、40℃まで冷却しながら、成分⑩、⑧、⑨を順次加えて水相を調製した。次に油相を水相に添加しながら、予備乳化としてホモミキサーを用いて10,000回転で2分間乳化を行い、更にマントンガウリンホモジナイザーを用いて300kg/cdで6回処理して粒径0.2μmの目的とするクロトリマゾール含有マイクロエマルション乳液を得た。

## 実施例14 クリーム

## (处方)

|                     |      |
|---------------------|------|
| ① クロトリマゾール          | 2 %  |
| ② 木槿皮チンキ            | 0.5% |
| ③ ヒマシ油              | 30 % |
| ④ セバシン酸ジエチル         | 10 % |
| ⑤ オレイルオレート          | 5 %  |
| ⑥ スクワラン             | 8 %  |
| ⑦ P O E (45) ステアレート | 15 % |

|                |     |
|----------------|-----|
| ⑧ DKエステルS-160N | 3 % |
| (三菱化成食品製)      |     |

|                  |      |
|------------------|------|
| ⑨ グリセリン          | 12 % |
| ⑩ 1, 3-ブチレングリコール | 3 %  |

|       |    |
|-------|----|
| ⑪ 防腐剤 | 適量 |
| ⑫ 精製水 | 残余 |

## (製法)

成分①に成分③、④を加えて加温溶解し、30℃まで冷却しながら、これに成分⑤、⑥を順次加えて油相を調製した。一方、成分⑧、⑨の混合物に成分⑦、⑩を加え、加温溶解し、30℃まで冷却しながら、成分⑪、⑫を加えて水相を調製した。次にウルトラソニックホモジナイザーを用いて10分間乳化して、粒径0.5μmの目的とするクロトリマゾール含有マイクロエマルションクリームを得た。

## 比較例1 乳液

## (处方)

|             |       |
|-------------|-------|
| ① 酢酸デキサメタゾン | 0.05% |
| ② フタル酸ジエチル  | 6     |

|          |   |
|----------|---|
| ③ ステアリン酸 | 3 |
| ④ セタノール  | 1 |

|              |      |
|--------------|------|
| ⑤ プロビルバラベン   | 0.05 |
| ⑥ プロピレングリコール | 10   |

|                |      |
|----------------|------|
| ⑦ カルボキシビニルポリマー | 0.15 |
| ⑧ 水酸化ナトリウム     | 0.3  |

|           |     |
|-----------|-----|
| ⑨ メチルバラベン | 0.2 |
| ⑩ 精製水     | 残余  |

## (製法)

成分①に成分②を加えて溶解し、成分③、④、⑤を加え、70℃に加温して油相を調製した。一方、成分⑥、⑦、⑧、⑨、⑩を混合し、これを70℃に加温して、水相を調製した。そして油相を水相に添加しながら、ホモミキサーを用いて10,000回転で2分間乳化を行い、これを室温まで冷却して比較例の乳液を得た。

## 比較例2 クリーム

## (处方)

|             |       |
|-------------|-------|
| ① 酢酸デキサメタゾン | 0.05% |
|-------------|-------|

|                            |      |                |      |
|----------------------------|------|----------------|------|
| ② フタル酸ジエチル                 | 12   | (処 方)          |      |
| ③ ステアリン酸                   | 4    | ① トルシクレート      | 3 %  |
| ④ モノステアリン酸POE (20モル) ソルビタン | 3    | ② ジフェンヒドラミン    | 0.5  |
|                            |      | ③ フタル酸ジブチル     | 15   |
| ⑤ モノステアリン酸グリセリン            | 1    | ④ ステアリン酸       | 5    |
| ⑥ カルボキシビニルポリマー             | 0.5  | ⑤ セタノール        | 2    |
| ⑦ 水酸化ナトリウム                 | 0.2  | ⑥ プチルバラベン      | 0.02 |
| ⑧ ヘキサメタリン酸ナトリウム            | 0.05 | ⑦ プロピレングリコール   | 16   |
| ⑨ プロビルバラベン                 | 0.3  | ⑧ カルボキシビニルポリマー | 0.15 |
| ⑩ プロピレングリコール               | 7    | ⑨ 水酸化ナトリウム     | 0.5  |
| ⑪ 精製水                      | 残余   | ⑩ エチルバラベン      | 0.3  |
| (製 法)                      |      | ⑪ 精製水          | 残余   |

成分①に成分②を加えて溶解し、これに成分③、④、⑤を加え、70℃に加温して油相を調製した。一方、成分⑪に成分⑥、⑦、⑧、⑨、⑩を加えて混合し、これを70℃に加温して水相を調製した。そして油相を水相に添加して、ホモミキサーで、7,000回転、3分間乳化を行い、これを室温まで冷却して比較例のクリームを得た。

#### 比較例3 乳液

成分①、②に成分③を加えて加温溶解し、さらに成分④、⑤、⑥を加え、70℃に加温して油相を調製した。一方、成分⑦、⑧、⑨、⑩、⑪を混合し、これを70℃に加温して水相を調製した。そして油相を水相に添加しながら、ホモミキサーを用いて10,000回転で2分間乳化を行い、これを室温まで冷却して比較例の乳液を得た。

#### 比較例4 クリーム

##### (処 方)

|                            |      |
|----------------------------|------|
| ① トルシクレート                  | 3 %  |
| ② ジフェンヒドラミン                | 0.5  |
| ③ フタル酸ジブチル                 | 30   |
| ④ ステアリン酸                   | 5    |
| ⑤ モノステアリン酸グリセリン            | 5    |
| ⑥ モノステアリン酸POE (20モル) ソルビタン | 3.8  |
| ⑦ モノステアリン酸ソルビタン            | 1.2  |
| ⑧ プロピレングリコール               | 10   |
| ⑨ メチルバラベン                  | 0.1  |
| ⑩ プロビルバラベン                 | 0.05 |
| ⑪ エデト酸ナトリウム                | 0.05 |
| ⑫ 精製水                      | 残余   |

##### (製 法)

成分①、②に成分③を加えて溶解し、これに成分④、⑤、⑥、⑦を加え、70℃に加温して油相を調製した。一方、成分⑪に成分⑧、⑨、⑩、⑪を加えて混合し、これを70℃に加温して水相を調製し

た。そして、油相を水相に添加して、ホモミキサーで、7,000回転、3分間乳化を行い、これを室温まで冷却して比較例のクリームを得た。

#### 比較例5 乳液

##### (処方)

|                |       |
|----------------|-------|
| ① クロトリマゾール     | 1 %   |
| ② フタル酸ジエチル     | 8 %   |
| ③ ステアリン酸       | 3 %   |
| ④ セタノール        | 1 %   |
| ⑤ プロビルバラベン     | 0.05% |
| ⑥ プロピレングリコール   | 10 %  |
| ⑦ カルボキシビニルポリマー | 0.15% |
| ⑧ 水酸化ナトリウム     | 0.3 % |
| ⑨ メチルバラベン      | 0.2 % |
| ⑩ 精製水          | 残余    |

##### (製法)

成分①に成分②を加えて加温溶解し、成分③、④、⑤を加え、70℃に加温して油相を調製した。一方、成分⑥、⑦、⑧、⑨、⑩を混合し、これを70℃に加温して水相を調製した。そして油相を水

相に添加しながら、ホモミキサーを用いて10,000回転で2分間乳化を行い、これを室温まで冷却してクロトリマゾール含有乳液を得た。

## 比較例6 クリーム

## (処方)

|                                  |       |
|----------------------------------|-------|
| ① クロトリマゾール                       | 1 %   |
| ② クロクミトン                         | 4 %   |
| ③ ミリスチン酸イソプロピル                   | 10 %  |
| ④ ステアリン酸                         | 3 %   |
| ⑤ モノステアリン酸<br>P O E (15モル) ソルビタン | 2 %   |
| ⑥ モノステアリン酸グリセリン                  | 0.8 % |
| ⑦ カルボキシビニルポリマー                   | 0.3 % |
| ⑧ 水酸化ナトリウム                       | 0.1 % |
| ⑨ ヘキサメタリン酸ナトリウム                  | 0.05% |
| ⑩ エチルパラベン                        | 0.3 % |
| ⑪ プロビレングリコール                     | 10 %  |
| ⑫ 精製水                            | 残余    |

## (製法)

成分①に成分②に加えて加温溶解し、これに成

分③、④、⑤、⑥を加え、70℃に加温して油相を調製した。一方、成分⑫に成分⑦、⑧、⑨、⑩、⑪を加えて混合し、これを70℃に加温して水相を調製した。そして油相を水相に添加して、ホモミキサーで7,000回転、3分間乳化を行い、これを室温まで冷却してクロトリマゾール含有クリームを得た。

## (発明の効果)

本発明に係る難溶性薬物含有マイクロエマルション製剤は、経時的な物理安定性に優れるばかりではなく、著しく経皮吸収性がよいという利点を有している。

まず、経時的な物理安定性について述べると、本発明に従った上記実施例1～7の難溶性薬物を含有したマイクロエマルション製剤は、調製後6カ月経過した後でも極めて安定で、偏光顕微鏡による観察によってもそれぞれの薬物の結晶はまったく認められなかった。また、苛酷条件(50℃、40℃、5℃、0℃、-5℃)下、2カ月間経過したマイクロエマルション製剤でも、同様にそれぞれ

の薬物の結晶はみられず、きわめて安定であった。

これらの結果について表-1に示す。

(以下余白)

表 - 1

|         | 実施例<br>1 | 実施例<br>2 | 実施例<br>3 | 実施例<br>4 | 実施例<br>5 | 実施例<br>6 | 実施例<br>7 | 実施例<br>8 | 実施例<br>9 |
|---------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 50℃、2カ月 | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        |
| 40℃、2カ月 | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        |
| RT、6カ月  | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        |
| 5℃、2カ月  | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        |
| 0℃、2カ月  | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        |
| -5℃、2カ月 | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        | ○        |

|         | 実施例<br>10 | 実施例<br>11 | 実施例<br>12 | 実施例<br>13 | 実施例<br>14 | 比較例<br>1 | 比較例<br>2 | 比較例<br>3 |
|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|----------|
| 50℃、2カ月 | ○         | ○         | ○         | ○         | ○         | ×        | ×        | ×        |
| 40℃、2カ月 | ○         | ○         | ○         | ○         | ○         | ×        | ×        | ×        |
| RT、6カ月  | ○         | ○         | ○         | ○         | ○         | ×        | ×        | ×        |
| 5℃、2カ月  | ○         | ○         | ○         | ○         | ○         | ×        | ×        | ×        |
| 0℃、2カ月  | ○         | ○         | ○         | ○         | ○         | ×        | ×        | ×        |
| -5℃、2カ月 | ○         | ○         | ○         | ○         | ○         | ×        | ×        | ×        |

○：分離、沈殿、結晶析出は認められなかった。

×：分離、沈殿、結晶析出が認められた。

RT：室温

次に、本発明による難溶性薬物を含有したマイクロエマルション製剤が、従来の乳剤基剤のものと比較して著しく経皮吸収性がよいことを動物実験により確かめた。例として、抗炎症作用、抗真菌作用について以下に述べる。

## (抗炎症作用試験)

ラットを用いたカラゲニン足浮腫抑制率試験から、基剤の相違により、経皮吸収剤に著しく違いのあることを認めた。

この試験では、生後6週令のウイスラー系ラットを1群5匹として用いた。足浮腫容積は、ラット後肢足蹠浮腫容積測定装置KM-357（夏目製作所製）を用いて測定した。

ラット右後肢容積を測定したのち、右後肢足蹠に試料0.2gを塗布した。2時間後に、同部位に1%カラゲニンナトリウム塩を0.05ml皮下に注射した。カラゲニンナトリウム塩注射3時間後に右後肢容積を測定し、試料塗布前の右後肢容積との差を足浮腫容積とした。

$$\text{足浮腫抑制率 (\%)} = \frac{V_c - V_t}{V_c} \times 100$$

ただし、VcおよびVtは、それぞれコントロール群および被験試料塗布群の平均足浮腫容積を示す。上記の試験結果は、表-2に示されるとおりであった。

本発明のマイクロエマルション製剤は、上記実施例から明らかなように、従来の乳化基剤のものに比べて効果が高かった。

表 - 2

|       | 薬物        | カラゲニン足浮腫 (%) |
|-------|-----------|--------------|
| 実施例 1 | 酢酸デキサメタゾン | 42           |
| 比較例 1 | 同 上       | 31           |
| 比較例 2 | 同 上       | 27           |

## (抗真菌作用試験)

次に、モルモットを用いた *in vivo* 抗白癬菌剤のスクリーニング試験から、基剤の相違により、経皮吸収性に著しく違いのあることを認めた。

この試験では、モルモットを感染動物として、体重450～500gの雄、雌各15匹ずつ計30匹を使用した。接種菌としては、ヒト由来の新鮮分離菌株より逆培養したトリコフィトンメンタグロフィテス (*Trichophyton mentagrophytes*) を用い、0.1%ツィーン80-生理食塩水にて分生子数  $2 \times 10^6$  個/mlに調製した。モルモットは背部を毛刈り後、脱毛ワックスで脱毛し、さらにガムテープで2回角屑の剥離を行った。そして各モルモットの背部に4ヶ所づつ、直径が2cmの円形状に調製した菌溶液を0.025mlそれぞれ接着した。(分生子数:  $1.59 \times 10^6$  個/cm<sup>2</sup>)

各モルモットを10匹づつ3群に分け、1群をトルシクレートを含まない以外は本発明に従ったマイクロエマルションと同一の組成の液剤塗布群(コントロール群)とし、残り2群をそれぞれ表-3

に示すA及びBの2处方群とした。薬剤塗布は、菌接種後5日目から2週間、1日1回、1部位に0.25mlづつ行った。病変部の判定は、紅斑の広がり、鱗屑、痴皮の形成等により毎日行い、その判定基準は表-4に示すようなワインスタイン(Weinstein)の方法に従った。

以上の方で行った、各处方の経時的な治療効果を第1図に示す。コントロール群は、菌接種9日でブラーに達し、18日目まで病変部の改善はみられず、以後自然治癒へ向かった。

また、トルシクレートを含有した处方は、それぞれコントロール群と比べて有意に治療効果が認められた。薬剤塗布5日目以降の経過は、それぞれ基剤によって明らかに治療効果が異なっており、本発明に従ったトルシクレート含有マイクロエマルション製剤(处方B)は、従来の乳剤基剤(处方A)よりも、経皮吸収性においてはるかに優れるために、治療効果が、どの時点においても、有意水準0.1%で、明らかに効果が高かったことを示した。

表-3

| 処方A<br>(従来の乳剤基剤)<br>(比較例-4)  | 処方B<br>マイクロエマルション基剤<br>(実施例-3)  | 処方C<br>(コントロール)   |   |
|--|---|---|---|
|  |   |   |   |
| トルシクレート<br>ジフェンヒドラミン<br>フタル酸ジブチル<br>ステアリン酸<br>モノステアリン酸グリセリン<br>モノステアリン酸POE(15モル)ソルビタン<br>モノステアリン酸ソルビタン<br>プロピレングリコール<br>メチルパラベン<br>プロピルパラベン<br>エデト酸ナトリウム<br>オリブ油<br>流動カラフィン#172<br>デカグリセリンモノオレート<br>POE(60)硬化ヒマツ油<br>プロピレングリコール<br>グリセリン<br>エタノール<br>防腐剤<br>精製剤<br>計 | 0.5<br>30<br>5<br>5<br>3.8<br>1.2<br>10<br>0.1<br>0.05<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>100.0<br>4 | 0.5<br>3<br>30<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>100.0<br>0.1 | 30<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>-<br>100.0<br>0.1 |
| 粒径<br>(μm)   |   |   |   |

表 - 4

| 判定値 | 備<br>考  |
|-----|---|
| 0   | 病変が認められない                                     |
| 1   | 小数個の小さい紅斑性丘疹が認められるか、あるいは病変が治療に向い新しい体毛が生長していく。 |
| 2   | 紅斑が島状に散在し、あるいは治癒に向かってわずかに発毛が認められるが周辺に発赤を認める。  |
| 3   | 紅斑が菌接種部全面に広がり豊富な鱗屑を伴い、あるいは厚い痂皮の形成がみられる。       |
| 4   | 病変が極期に達して出血をきたす。                              |

さらに、他の抗真菌剤であるクロトリマゾールについても同様な方法で、モルモットを用いた *in vivo* 抗白癬作用試験を行った。

各処方の経時的な治療効果を第2図に示す。

表 - 5

|                       | 処<br>方<br>D<br>(従来の乳化基剤<br>(比較例-6)) | 処<br>方<br>E<br>(マイクロエマル<br>ション基剤<br>(実施例-8)) | 処<br>方<br>F<br>(コント<br>ロール) |
|-----------------------|-------------------------------------|--|-----------------------------|
| クロトリマゾール              | 1                                   | 1  | —                           |
| クロタミトン                | 4                                   | —  | —                           |
| ミリスチン酸イソプロピル          | 10                                  | —  | —                           |
| ステアリン酸                | 3                                   | —  | —                           |
| モノステアリン酸<br>POEソルビタン  | 2                                   | —  | —                           |
| モノステアリン酸グリセリン         | 0.8                                 | —  | —                           |
| カルボキシビニルポリマー          | 0.3                                 | —  | —                           |
| 水酸化ナトリウム              | 0.1                                 | —  | —                           |
| ヘキサメタリン酸ナトリウム         | 0.05                                | —  | —                           |
| プロピレンジコール             | 10                                  | —  | —                           |
| ジフェンヒドラミン             | —                                   | 0.5  | 0.5                         |
| フタル酸ジブチル              | —                                   | 15   | 15                          |
| オリーブ油                 | —                                   | 2.5  | 2.5                         |
| 流動パラフィン $\pm$ 172     | —                                   | 9.5  | 9.5                         |
| デカグリセリンモノオレート         | —                                   | 5  | 5                           |
| グリセリン                 | —                                   | 5  | 5                           |
| エタノール                 | —                                   | 5  | 5                           |
| 防腐剤                   | 0.3                                 | 適量   | 適量                          |
| 精製水                   | 残余                                  | 残余   | 残余                          |
| 計                     | 100.0                               | 100.0  | 100.0                       |
| 粒 計 ( $\mu\text{m}$ ) | 4                                   | 0.1  | 0.1                         |

特開昭63-10717(15)

コントロール群は、菌接種11日でプラトーに達し、18日目まで病巣部の改善はみられず、以後自然治癒へ向かった。また、クロトリマゾールを含有した処方は、それぞれコントロール群と比べて有意に治療効果が認められた。

薬剤塗布8日目以降の経過は、それぞれ基剤によって明らかに治療効果が異なっており、本発明に従ったクロトリマゾール含有マイクロエマルション製剤(処方E)は、従来の乳化基剤(処方D)よりも、経皮吸収性においてはるかに優れるために、治療効果が、どの時点においても、有意水準0.1%で、明らかに効果が高かったことを示した。

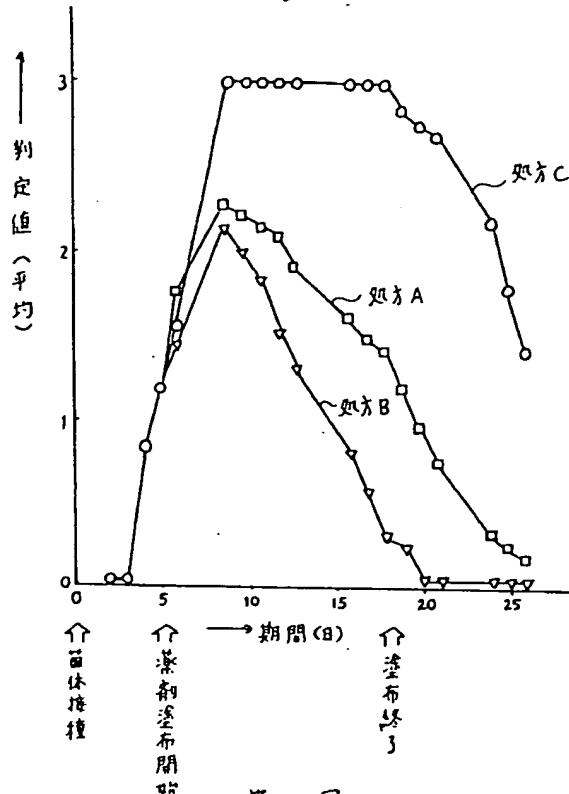
(以下余白)

## (図面の簡単な説明)

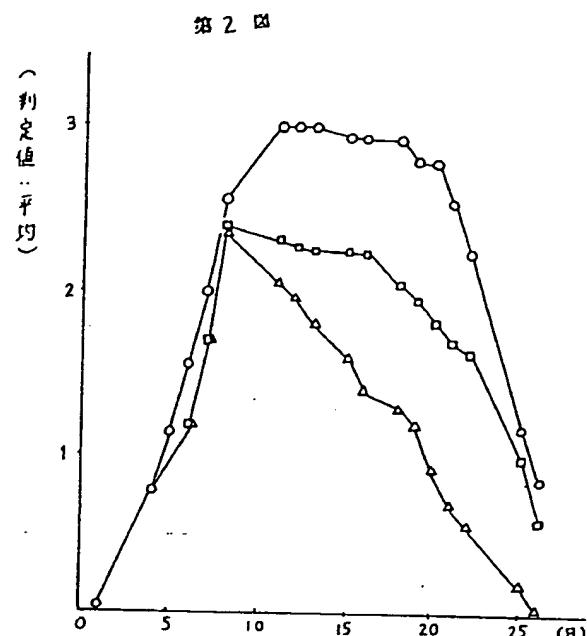
第1図は、本発明に従ったトリシクレート含有マイクロエマルション製剤およびそのコントロール製剤の経時的治療効果と従来のトルナフテート含有製剤の経時的治療効果とを示すグラフ図であり、第2図は、本発明に従ったクロトリマゾール含有マイクロエマルション製剤およびそのコントロール製剤の経時的治療効果と従来のクロトリマゾール含有製剤の経時的治療効果とを示すグラフ図である。

- ————— □ : 処方Aおよび処方D
- △ ————— △ : 処方Bおよび処方E
- ————— ○ : 処方Cおよび処方F

特許出願人 株式会社 資生堂



第1図



第2図

手続補正書（自多合）  
昭和61年10月30日  
特許庁長官 黒田明雄 聞

1. 事件の表示  
昭和61年特許願第218825号
2. 発明の名称  
難溶性薬物含有マイクロエマルション製剤
3. 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
住所 東京都中央区銀座5番5号  
名称 (195) 株式会社 資生堂  
代表者 大野康雄
4. 補正の対象  
明細書の「発明の詳細な説明」の欄及び  
「図面」
5. 補正の内容
  - (1) 明細書第7頁第19行目「ピロールニトロン」とあるを、「ピロールニトリル」と補正します。
  - (2) 明細書第44頁第14行目「実施例1～7」とあるを、「実施例1～14」と補正します。
  - (3) 明細書第48頁の表-2中「カラゲニン足浮脛(%)」とあるを、「カラゲニン足浮脛抑制率(%)」と補正します。

(4) 明細書第55頁第2行目「トリシクレート」とあるを、「トルシクレート」と補正します。  
(5) 明細書第55頁第4行目「ドルナフテート」とあるを、「トルシクレート」と補正します。  
(6) 第2図を別紙のものに差し替えます。

以上

図2

